M69

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1974

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par GAUDRY Danielle

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS INFECTIEUX TRAITES PAR LA CARBENICILLINE AU COURS DES LEUCEMIES AIGUES EN APLASIE THERAPEUTIQUE.

Président : Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS.

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1974

THESE
pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par GAUDRY Danielle

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ACCIDENTS INFECTIEUX TRAITES PAR LA CARBENICILLINE AU COURS DES LEUCEMIES AIGUES EN APLASIE THERAPEUTIQUE.

Président : Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

Président : Monsieur le Professeur BEAUMONT

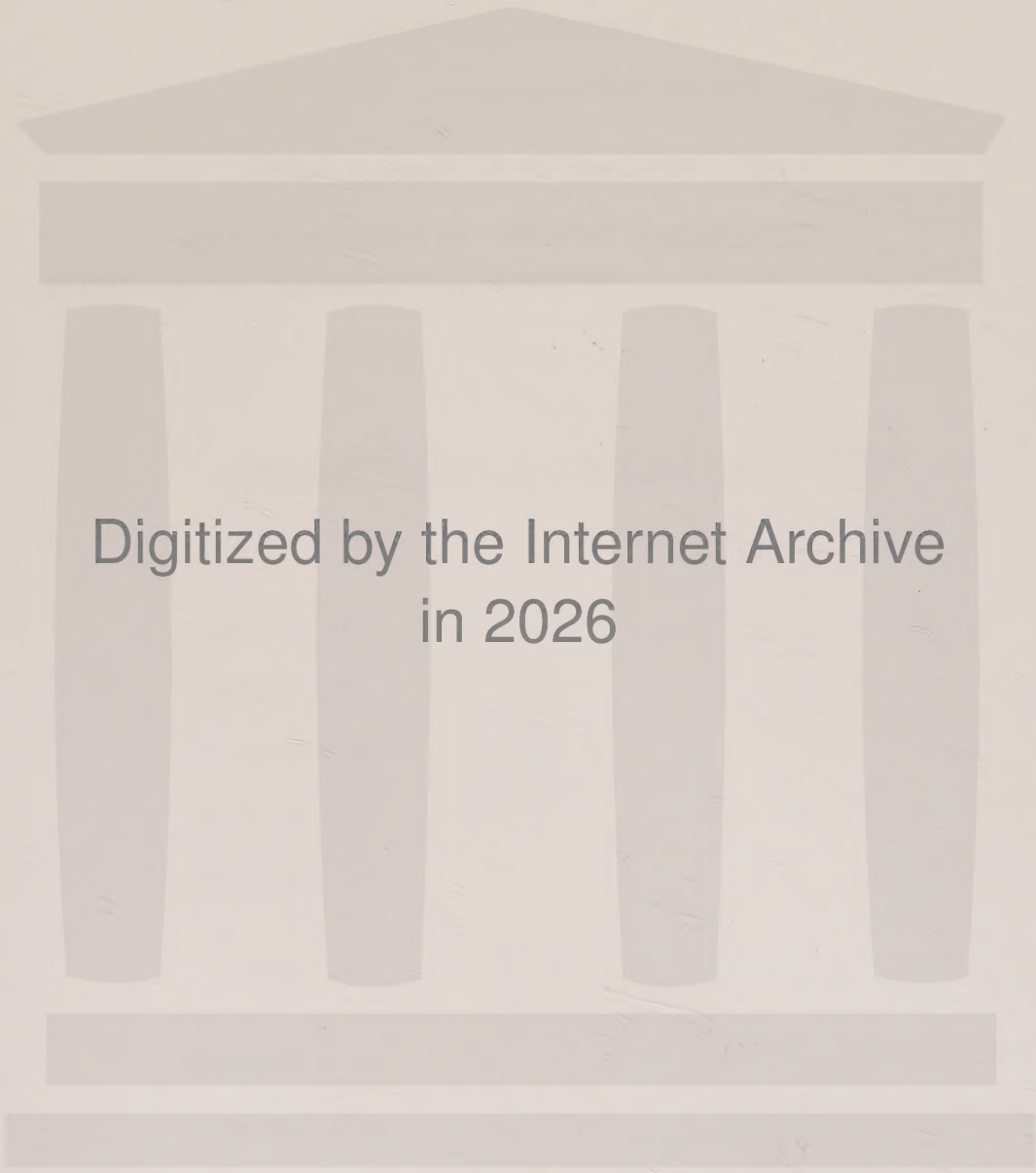
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Doyen : Monsieur le Professeur RAPIN

Assesseurs : Monsieur le Profeeseur DUVAL
Monsieur le Professeur Agrégé PORTOS

PROFESSEURS TITULAIRES et A TITRE PERSONNEL

ATOMIE - PATHOLOGIQUE	Pr. GOUYGOU
CHIMIE	Pr. GONNARD
DIOLOGIE	Pr. HATT
RURGIE GENERALE	Pr. GERMAIN
RURGIE ORTHOPEDIQUE ET AUMATOLOGIQUE	Pr. DEBEYRE
RURGIE THORACIQUE ET RDIO-VASCULAIRE	Pr. GALEY
RMATOLOGIE-VENEREOLOGIE	Pr. TOURAINE
DECINE INTERNE ET MATOLOGIE	Pr. DREYFUS
DECINE INTERNE	Pr. BEAUMONT
DECINE INTERNE	Pr. HAZARD
PHROLOGIE	Pr. LAGRUE
ROLOGIE	Pr. BARBIZET
SIOLOGIE	Pr: LAURENT
UMOLOGIE	Pr. CHRETIEN


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549228_0031

RADIOLOGIE THERAPEUTIQUE	Pr. PIERQUIN
REANIMATION MEDICALE	Pr. RAPIN
RHUMATOLOGIE	Pr. VILLIAUMEY
UROLOGIE	Pr. AUVERT

PROFESSEURS SANS CHAIRES ET PROFESSEURS ASSOCIES

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pr. DUVAL
BIOCHIMIE	Pr. ROSA
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr. BADER
HISTOLOGIE	Pr. CHEVREAU
PEDIATRIE	Pr. LEPERCQ
PSYCHIATRIE	Pr. BOURGUIGNON
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC	Pr. FERRANE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ANATOMIE	Pr. Ag. KENESI
ANATOMIE-PATHOLOGIQUE	Pr. Ag. PINAUDEAU
ANESTHESIOLOGIE	Pr. Ag. HUGUENARD
BIOCHIMIE	Pr. Ag. BOIGNE
BIOPHYSIQUE	Pr. Ag. GALLE
	Pr. Ag. HERSZBERG
	Pr. Ag. MORETTI
CARDIOLOGIE	Pr. Ag. ACAR
	Pr. Ag. VERNANT
CHIRURGIE GENERALE	Pr. Ag. JULIEN
	Pr. Ag. LATASTE
	Pr. Ag. MEILLIERE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Pr. Ag. BOMBART
CHIRURGIE PLASTIQUE	Pr. Ag. GRELLET
	Pr. Ag. BARUCH
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO VASCULAIRE	Pr. Ag. CACHERA
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Pr. Ag. GAUTRAY
HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Pr. Ag. SULTAN
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr. Ag. BERTHELOT
	Pr. Ag. FOUET
	Pr. AG. LE PARCO
	Pr. Ag. LE QUINTREC
	Pr. Ag. CATTAN
HISTOLOGIE	Pr. Ag. POIRIER
MALADIES INFECTIEUSES	Pr. Ag. LAFAIX
MEDECINE INTERNE	Pr. Ag. CACHIN
	Pr. Ag. PORTOS
	Pr. Ag. JACOTOT
MEDECINE INTERNE ENDOCRINOLOGIE	Pr. Ag. PERLEMUTER
MEDECINE INTERNE ET HEMATOLOGIE	Pr. Ag. ROCHANT
NEPHROLOGIE	Pr. Ag. WEIL
NEUROLOGIE	Pr. Ag. DEGOS
	Pr. Ag. GAUTIER
NEURO-CHIRURGIE	Pr. Ag. CARON
	Pr. Ag. HURTH
NEURO-RADIOLOGIE	Pr. Ag. DEBRUN
OPHTALMOLOGIE	Pr. Ag. COSCAS
PARASITOLOGIE	Pr. Ag. HOUIN
PEDIATRIE	Pr. Ag. BARBET
PHARMACOLOGIE	Pr. Ag. TILLEMENT

PHYSIOLOGIE	Pr. Ag. SEROUSSI
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC	Pr. Ag. VALETTE
REANIMATION MEDICALE	Pr. Ag. LE GALL

A, OURI et RAPHAEL.

A mon Maître et président de thèse

Monsieur le Professeur Bernard DREYFUS,
Professeur de Chaire de Clinique Hématologique à la
Faculté de Médecine, PARIS-VAL-DE-MARNE,
Chef de service d'Hématologie
Directeur de recherche de l'Unité n° 91 de l'INSERM

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

Qu'il trouve, ici, l'expression
de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Henri ROCHANT,

qui a guidé mon travail.

A ma famille,

qui a su créer un climat
favorable à la poursuite de
mes études.

A mes maîtres de stages hospitaliers,

Monsieur le Professeur BADER
Monsieur le Professeur DUVAL
Monsieur le Professeur GALEY
Monsieur le Professeur HAZARD
Monsieur le Professeur LEPERCQ
Monsieur le Professeur ROSA
Monsieur le Professeur VILLIAUMEY

Aux

Docteur BERNHEIM
Docteur BRUN
Docteur MANNONI
Docteur MESHAKA
Docteur MIGNON
Docteur NUSINOVICI
Docteur STEINSCHNEIDER

PLAN D'ETUDE

1 - INTRODUCTION

2 - MATERIEL ET METHODE

2.1 - Choix des malades.

2.2 - Présentation hématologique des malades.

2.3 - Présentation clinique, bactériologique et thérapeutique des épisodes infectieux.

3 - RESULTATS

3.1 - Regroupement des cas.

3.2 - Analyse des 4 groupes dossier par dossier.

3.3 - Résultats d'ensemble et discussion.

4 - CONCLUSION

1 - INTRODUCTION

1.1 - Le problème infectieux au cours des aplasies thérapeutiques dans les traitements des leucémies aigües a été peu étudié en France, par contre, de nombreuses publications étrangères ont été consacrées à ce sujet.
L'infection, en général grave, survient d'après G. BODEY (4) chez 73 % des malades atteints de leucémie aigüe et mis en aplasie thérapeutique.

Même si l'infection n'entraine pas le décès du malade, les signes chimiques prennent très rapidement des dimensions importantes une fissure anale infectée peut entrainer en trois jours une nécrose périnéale étendue. La chirurgie est parfois nécessaire (colostomie sur nécrose périnéale, salpingectomie etc...) sur des terrains déjà très éprouvés.

Les septicémies sont fréquentes. Le germe responsable est le plus souvent en bacille gram négatif, à résistance souvent multiple. Le danger au cours de ces septicémies est bien sûr représenté par le choc septique, plus rare actuellement avec les moyens de réanimation qui peuvent prévenir cette complication.
Un syndrome de coagulation intra-vasculaire peut se rencontrer également. Chez ces malades déjà thrombopéniques (plaquettes toujours inférieures à 10000/mm^3 au cours de l'aplasie thérapeutique le traitement de la C.I.V.D. par l'Héparine présente un risque très important. La dissémination du germe aux différents viscères de l'organisme : rein, coeur, foie, système nerveux central, entraine des lésions supplémentaires, le malade doit alors faire face non

seülement à sa leucémie aigüe mais également à une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque etc...

L'antibiothérapie constitue encore l'arme essentielle dans la lutte contre l'infection. Elle doit être longue, faite à doses massives par voie intra-veineuse. Elle peut provoquer des accidents iatrogéniques : toxicité neurologique, rénale, constater parfois à la suite de l'administration de Colistine, Gentamycine, diarrhée éruption cutanée après, Ampicilline, Céphalotine. Enfin dans certaines indications, les transfusions de globules blancs de donneurs normaux ou de malades porteurs de leucémie myéloïde chronique, sont utilisées afin de dépasser une phase critique, entrainant un risque d'allo-immunisation qui peut entraver la suite du traitement de la maladie. Des tentatives d'utilisation de facteurs de transfert, de vaccination antipseudomonas n'ont pas donné actuellement de résultats satisfaisants.
L'infection est donc un danger très important pour ces malades pouvant entrainer leur mort ou des perturbations importantes des fonctions vitales assombrissant le pronostic des leucémies aigües.

1.2 - La susceptibilité à l'infection de malades leucémiques est en rapport d'une part, avec les anomalies fonctionnelles des leucocytes, et d'autre part, avec les conséquences d'action des chimiothérapies anti-mitotiques :

- les leucocytes présentent des défauts dans la phagocytose, dans la migration vers la zône inflammatoire, dans leur capacité de bactéricidie. La fonction immunitaire de ces malades est également défectueuse.

- La disparition des éléments granuleux par la chimiothérapie est bien sûr essentielle. La granulopénie est toujours profonde au cours des aplasies étudiées : inférieure à 1 000/mm^3.

Toutes les lignées sanguines sont atteintes et les défenses immunitaires sont effondrées.

Enfin, les substances antimitotiques possèdent un pouvoir toxique sur les cellules pathologiques et les cellules saines ; en particuliers, les cellules des muqueuses sont lésées et il apparaît des lésions buccales, digestives, ano-rectales avec risque d'effraction microbienne et d'hémorragie.

Des malades ont déjà pour la plupart subi des antibiothérapies antérieures multiples, de longue durée, ayant entrainé une sélection de leur flore individuelle et saprophyte.

1.3 - Ce travail se propose, à travers les dossiers de malades du service du Professeur DREYFUS à l'hôpital Henri Mondor à Créteil, d'étudier les aspects chimiques, bactériologiques et thérapeutiques des accidents infectieux survenus au cours de traitements aplasiants utilisés pour traiter les leucémies aigües myéloblastiques et plus précisément d'étudier le rôle des modifications d'antibiothérapie après échecs d'une ou plusieurs associations initiales.

2 - MATERIEL ET METHODE

2.1 - L'étude porte sur 26 malades du service du Professeur B. DREYFUS à l'hôpital Henri Mondor (Créteil) tous atteints de leucémie aigüe.
29 épisodes sont étudiés, choisis entre 1971 et 1973 comportant tous au cours du traitement aplasiant considéré, un syndrome infectieux au cours duquel une antibiothérapie systématique a échoué. Parmi ces malades, 11 sont des femmes et 15 des hommes. La moyenne d'âge est 41 ans (de 17 à 71 ans).

2.2 - Du point de vue hématologique ces malades sont tous porteurs d'une leucémie aigüe ; 16 leucémies aigües myéloblastiques, 6 leucémies aigües lymphoblastiques, 2 leucémies aigües monoblastiques, 2 leucémies aigües promyélocytaires, 1 leucémie aigüe indifférenciée. 19 épisodes concernent un premier traitement, 10 concernant une rechute de leucémie aigüe. Les éléments de surveillance sont

- à l'entrée : une numération formule sanguine, un myélogramme.

- au cours d'aplasie : une numération formule sanguine tous les trois à quatre jours.

- la sortie d'aplasie est observée sur une ou plusieurs numérations formules sanguines et myélogrammes.
  Chaque numération comprend le nombre de leucocytes, le pourcentage de blastes et le pourcentage de granuleux.
  La période d'aplasie est définie par une numération de leucocytes inférieurs à 1 000/mm^3 et de plaquettes inférieure à 10 000/mm^3.

Les traitements aplasiants sont déterminés en fonction de chaque malade, de son état général, du type cytologique de la leucémie, de l'existence d'un foyer septique, d'une tare associée et d'une C.I.V.D. Les différents protocoles sont détaillés dans chaque observation :

- CYT RBD : association d'arabinocytosine pendant cinq jours et de rubidomycine pendant 3 jours, l'endoxan EDX et l'asparaginase ASP, peuvent y être associés.

- TRAP : associe la thioguanine, rubidomycine, arabinocytosine, prednisone.

- TRAMCO : regroupe la thioguanine, rubidomycine, arabinocytosine, vincristine, endoxan et méthotrexate.
- vincristine utilisée seule.

2.3 - L'épisode infectieux est étudié par l'évolution de la fièvre, la recherche de foyers septiques cliniques et bactériologiques, les hémocultures, et l'antibiothérapie.

- La fièvre : la température est contrôlée toutes les 3 heures. Elle s'élève dès le début de l'épisode infectieux à 40°, peut être oscillante ou en plateau. Elle est souvent le premier signe avant même l'apparition d'un foyer ou l'isolement d'un germe.

- Les foyers : cliniquement, les orifices naturels sont contrôlés tous les jours : bouche, dents, gorge, appareil génital externe, anus. La peau est examinée soigneusement.
A l'entrée, et ensuite une fois par semaine, des prélèvements bactériologiques sont effectués systématiquement pour le nez, la gorge, les oreilles, les plis inguinaux, l'anus, l'urine. Tous les germes cultivés sont étudiés par antibiogramme.
Chaque fois qu'apparaît un point d'appel à l'infection, un prélèvement est fait ; tout cathéter est mis en culture. Une coproculture

est faite dès qu'une diarrhée apparaît. Il n'y a pas d'étude systématique de la flore intestinale. L'examen de la flore pulmonaire en cas de toux, signes radiologiques, etc... ne se fait qu'à partir des crachats, ce qui ne permet pas d'obtenir un reflet exact des germes au niveau pulmonaire : il n'est pas fait de prélèvement transtrachéal ni de biopsie pulmonaire.
Un germe non saprophyte, retrouvé à plusieurs endroits et à plusieurs dates différentes, étudié par la comparaison des antibiogrammes est appelé germe prédominant et permet l'approche de la sélection de germe, du rapport entre la localisation des germes et leur passage dans le sang.

- Les hémocultures sont faites systématiquement pendant les pics fébriles, les frissons, ou pour une température supérieure à 38° 5, sur bouillon, sur gélose profonde et sur milieu de Sabouraud. Les hémocultures permettent d'isoler un germe, soit d'emblée dans les premières 48 heures de la fièvre, soit, après une antibiothérapie systématique.
Quand un germe est isolé à l'hémoculture, l'antibiothérapie est adaptée à son antibiogramme.

- La thérapeutique préventive : les malades dès le début de la chimiothérapie sont installés en chambre individuelle, non stérile uù les visites sont autorisées, où chaque personne entrant dans la chambre doit se désinfecter les mains et porter un masque. Le matériel sanitaire et médical est individuel, mais, les repas sont préparés en cuisine centrale. Préventivement, le malade fera trois fois par jour des soins de bouche à base de mycostatine en suspension dans 500 ml de bicarbonate 14 ‰. La peau, les plis sont désinfectés une fois par jour à la bétadine.

- L'antibiothérapie n'est jamais préventive. Dès que la fièvre apparaît ou qu'un foyer est décelé, elle est mise en oeuvre. Elle est administrée par voie intra-veineuse, sauf, pour quelques antibiotiques comme le sulfaméthoxazole triméthoprime, l'ampicilline qui peuvent être pris per os.

L'antibiothérapie est modifiée soit devant l'inefficacité de la première association, soit en fonction d'un germe isolé en hémoculture. Les différents antibiotiques prescrits sont les suivants :

G = gentamycine prescrite à la dose de 180 à 240 mg/24 h par voie intra-veineuse rapide.

Ceph = céphalotine administrée à la dose de 6 à 8 g/24 h par voie intra-veineuse rapide.

C = Colistine prescrite de 4 à 6 M/24 h IM ou IV.

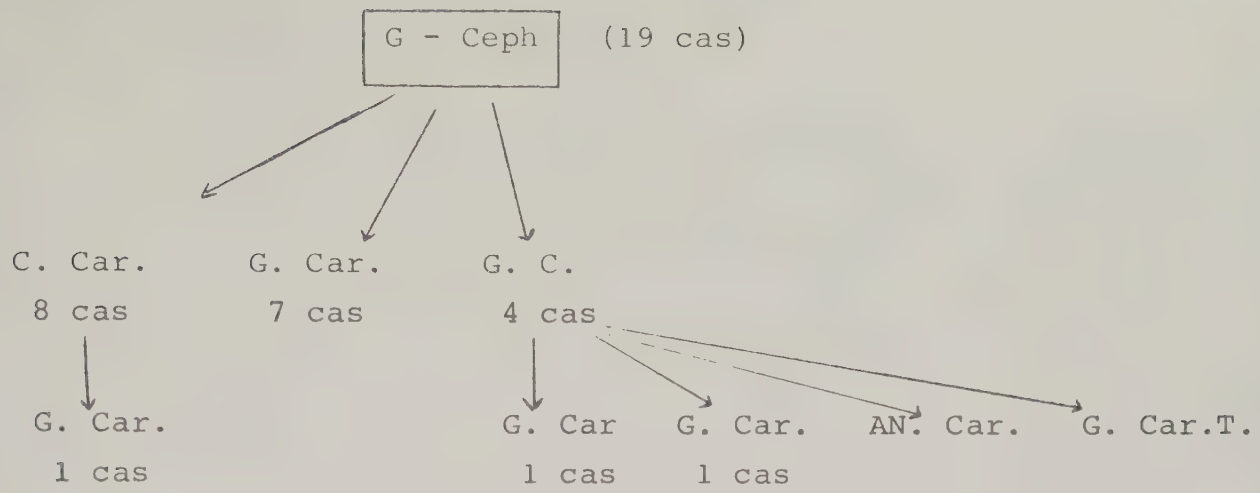
Car = Carbenicilline prescrite à la dose de 30 g à 45 g/24 h (45 g chez un obèse) par voie intra-veineuse lente, 10 g dans 200 cc d'eau distillée passés en 2 heures trois fois par jour.

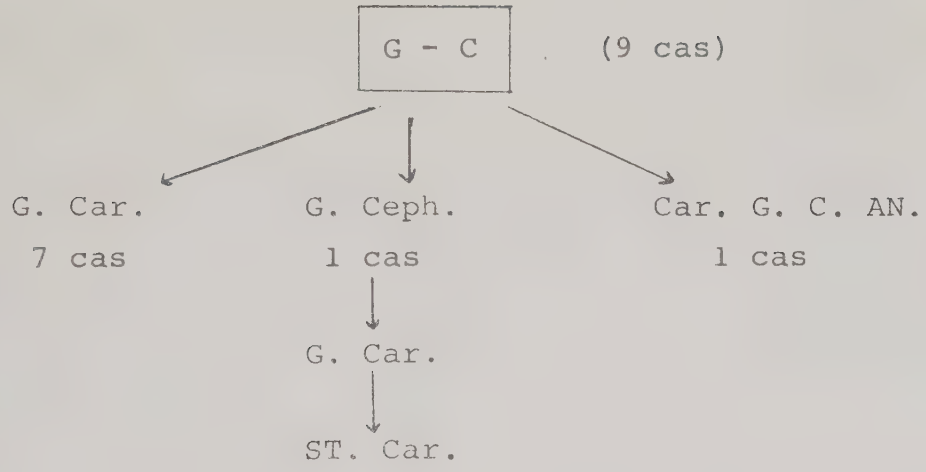
ST = Sulfaméthoxazole triméthroprime à la dose de 4 comprimés/24 h per os.

AN = Acide nalidixique 3g/jpar voie intra-veineuse lente.

I = Thiophénicol.

Les différents protocoles d'antibiothérapie se présentent comme suit :





G. T. 1 cas G. Car. 1 cas

G. C.

C. Car. AN.

L'efficacité de l'antibiothérapie est définie par l'apyrexie survenue dans les 72 heures qui suivent la mise en route du traitement par la guérison des foyers cliniques ou la stérilisation des prélèvements bactériologiques.

3 - RESULTATS

3.1 - Les 29 épisodes infectieux sont classés en deux groupes.

Le groupe (a) : où l'issue a été favorable. Le groupe des 20 épisodes est subdivisé en :

8 épisodes (groupe I) où la guérison de l'infection est imputable sans conteste à l'action de la carbénicilline (27 % des cas).

8 épisodes (groupe II) où la guérison coïncide avec la sortie d'aplasie et dont l'effet favorable de la carbénicilline, bien que probable ne peut être assuré avec certitude (27 % des cas).

4 épisodes (groupe III) où l'évolution favorable est liée au remplacement de la carbénicilline par d'autres antibiotiques (13 % des cas).

Le groupe (b) comprend 9 malades décédés en plein syndrome infectieux.

3.2 - Analyse des 4 groupes, dossier par dossier.

3.21 - Le groupe Ia se compose de 7 malades, 5 hommes, 2 femmes, leur âge moyen est 38 ans avec comme extrême (17 et 53 ans).

Du point de vue hématologique : il s'agit de 4 leucémies aigües myéloblastiques, 2 leucémies aigües lymphoblastiques et 1 leucémie aigüe monoblastique dont 8 épisodes, 3 rechutes et 5 premiers traitements ; le traitement aplasiant a été pour 6 d'entre-eux RBD, CYT, pour 1 RBD, CYT avec asparaginase, endoxan, pour le dernier 1 TRAMCO. L'aplasie a durée en moyenne 17 jours (de 9 à 25 jours) et la reprise médullaire s'est faite pour 7 épisodes en rémission complète, l'une en rechute blastique.

Du point de vue, infectieux : dans trois cas une septicémie est associée à un foyer, dans 4 cas le foyer existe sans septicémie, dans 1 cas, il n'y a ni septicémie ni foyer.

- les trois germes des hémocultures sont un colibacille sensible à la carbénicilline, gentamycine, colistine, 1 moraxelle sensible à la carbénicilline, colistine, un entérocoque sensible aux pénicillines et intermédiaire à la gentamycine.

- les foyers sont situés dans 3 cas dans la région anale, dans d'autres, il s'agit d'un foyer urinaire, pour 1 d'un foyer pulmonaire et pour 1 d'un foyer buccal.
  Les germes sont multiples et un foyer en contient souvent plusieurs :

  . 2 cocci gram +
  . 4 colibacilles
  . 2 klebsielles
  . 2 protéus
  . 2 entérobacter
  . 1 serratia

.../

- l'étude systématique de la flore microbienne a montré la présence de germe prédominant, colibacille, protéus mirabilis (plis inguinaux, anus), klebsielle (gorge) entérobacter (vagin).

- Pour le cas (15) l'hémoculture à colibacille sensible à carbénicilline, gentamycine, colistine, apparaît alors qu'il existe un colibacille prédominant dans la gorge et l'anus ayant la même sensibilité et une infection urinaire où l'on retrouve également ce germe.
  Pour le cas (10), le même entérocoque est retrouvé en hémoculture et au niveau de l'abcès hémorroïdaire.

- L'antibiothérapie associée la carbénicilline est pour 5 cas la gentamycine, pour 3 cas la colistine. L'apyrexie est obtenue 5 fois en 24 heures, 2 fois en 48 heures et 1 fois en 72 heures. La durée d'antibiothérapie carbénicilline + autre antibiotique est d'une semaine.

- Pour ces 8 cas, la guérision de l'épisode infectieux est imputable à l'action de la carbénicilline.

Observation n° 4

C... Jean Claude, Homme de 46 ans, entre dans le service le 9 juin 1973 pour le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique, diagnostiquée sur la numération (42 000 leucocytes/mm^3 dont 83 % de blastes avec corps d'Auer, 50 000 plaquettes/mm^3, 11,7 g % d'hémoglobine) et la ponction sternale (qui contient 70 % de myéloblastes).

Fébrile le 13 juin, le malade reçoit le 16, sans preuve bactériologique un traitement antibiotique carbéncilline 30 g/j gentamycine 240 mg/j. 44 heures plus tard le malade n'a plus que 37°5 mais une image pulmonaire anormale persiste. Simultanément la chimiothérapie était entreprise : CYT 180 mg du 14 au 18 juin RBD 180 mg du 19 au 21 juin. L'aplasie commence le 23 juin. Au 3ème jour de l'aplasie, toujours apyrétique, l'antibiothérapie est suspendue. Deux jours plus tard, la fièvre réapparaît, les hémocultures restent négatives, les prélèvements de la gorge montrent la présence d'une klebsielle résistante à la carbénicilline. L'association gentamycine 240 mg/j, colistine 6 M/j est prescrite pendant 3 jours sans succès ; une quadruple association : acide nalidixique 6 comprimés/j, colistine 6 M/j, gentamycine 240 mg/j, carbénicilline 30 g/j est entreprise en 48 heures, le malade est apyrétique.

Il le reste jusqu'à sa sortie d'aplasie 25 jours en rémission complète : la numération montre 17 00 leucocytes/mm^3 dont 42 % de polynucléaires neutrophiles, et 260 000 plaquettes/mm^3. La ponction sternale montre une maturation granuleuse normale dont 4 myéloblastes et 20 polynucléaires neutrophiles %.

Observation n° 10

C... Jack, homme de 48 ans, entre dans le service en Juin 1973 où le diagnostic de leucémie aigüe myéloblastique est établi sur la numération ; 8,6 g % d'hémoglobine, 212 000 granuleux/mm^3 dont 96 % de blastes, 32 000 plaquettes/mm^3, la moëlle 90 % de myéloblastes avec corps d'Auer.

Le malade est fébrile, porteur d'un abcès hémorroïdaire ; un entérocoque est isolé sur un prélèvement au niveau de la gorge, de l'abcès et d'une hémoculture. Une antibiothérapie associant gentamycine 240 mg/j caphalotine 8 g/j est aussitôt entreprise mais sans succès. Un protocole spécial de chimiothérapie a minima CYT 180 mg, RBD 180 mg le 6.6.1973, CYT seule le 7, est entrepris pour réduire l'hyperleucocytose.
Le 16.6.73, devant la persistance de la fièvre alors que la numération n'est plus que : 5 900 leucocytes/mm^3, 2 % de polynucléaires neutrophiles et 44 % de blastes, une nouvelle antibiothérapie est décidée carbénicilline 30g/j colistine 6 M I.V/J. 24 heures plus tard le malade est apyrétique et le restera sous couverture d'antibiotiques, gentamycine, céphalotine, pendant la phase de chimiothérapie : CYT 90 mg le 19, 180 mg le 20,23 juin, RBD 180 mg 24 → 26 juin et l'aplasie de 10 jours qui lui fait suite, malgré la présence de germes prédominants : entérobacter et klebsielle dans le nez, les plis cutanés et la gorge.

Le 16 juillet, le malade présente une moëlle de rémission complète : 3 myéloblastes, 8 polynucléaires, 8,7 g d'hémoglobine, 4 100 leucocytes dont 30 % de polynucléaires.

Observation n° 14

F... Luis, homme de 25 ans, entre dans le service le 20 mai 1971 pour suivre le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. A l'entrée, sa situation hématologique est la suivante : numération sanguine, 13 200 leucocytes dont 27 % de polynucléaires et 15 % de blastes, 45 000 plaquettes/mm^3. La moëlle contient 43 % de myéloblastes et 35 % de promyélocytes.

Le malade est apyrétique, sans signes bactériologiques ni cliniques d'infection. Le traitement aplasiant est entrepris : CYT 165 mg du 1er au 5 juin, RBD 165 mg du 7 au 9 juin. Le 10 juin l'aplasie commence. Au 7ème jour d'aplasie une fièvre apparait, sans foyer clinique, sans hémoculture positive, sans germe prédominant. Une antibiothérapie systématique est prescrite, colistine 3 M/jgentamycine 160 mg/jsans succès pendant 4 jours. Un foyer dentaire, où un streptocoque est isolé, apparaît, l'antibiothérapie est modifiée et l'association carbénicilline gentamycine est choisie. Trois jours plus tard le malade est apyrétique.

Après 10 jours d'aplasie, la moëlle reprend son activité, le malade étant apyrétique depuis 4 jours, la numération est : 7,4 g % d'hémoglobine, 1700 leucocytes/mm^3, 38%de polynucléaires ; la moëlle montre une maturation granuleuse correcte.

Observation n° 15

Après un court séjour chez lui, F... Luis 25 ans, revient dans le service le 10 juillet 1971 car de nombreuses adénopathies réapparaissent et bien que la moëlle ne montre que 6 % de myéloblastes et la numération 2 900 leucocytes/mm^3 dont 78 % de polynucléaires neutrophiles, 296 000 plaquettes/mm^3, une nouvelle chimiothérapie est décidée : CYT 160 mg du 12 au 16 juillet, RBD 160 160 mg du 19 au 20 juillet. Le malade est apyrétique jusqu'au 29 puis entre en aplasie.

Il est alors fébrile. Un colibacille est aussitôt isolé en hémoculture. Ce colibacille existait déjà depuis une dizaine de jours dans des prélèvements systématiques effectués au niveau de l'anus, de la gorge. En même temps un examen cytobactériologique des urines isole 4 germes : 1 protéus vulgaris, 2 colibacilles, 1 entérobacter. L'antibiothérapie par colistine 6 M/j, gentamycine 240 mg/j pendant 5 jours, reste inefficace. 24 heures après la prescription de gentamycine, carbéncilline, au 7ème jour d'aplasie, le malade est apyrétique.
Il le restera jusqu'à sa sortie d'aplasie ayant duré 17 jours, la numération est alors : 6,5 g % d'hémoglobine, 1 300 leucocytes/mm^3 dont 48 % de polynucléaires neutrophiles, 100 000 plaquettes/mm^3 la moëlle montre une maturation de la lignée granuleuse correcte.

Observation n° 19

L... Gisèle, jeune fille de 17 ans, entre dans le service le 30 août 1973 pour rechute d'une leucémie aigüe lymphoblastique : la numération montre : 8,4 g % d'hémoglobine, 16 100 leucocytes/mm^3 dont 15 % de polynucléaires neutrophiles et 55 % de blastes, 28 000 plaquettes/mm^3. La moëlle contient 100 % de blastes, le liquide céphalo-rachidien, 60 éléments atypiques.

A l'entrée, la malade n'est pas fébrile, il n'existe pas de germe prédominant aux examens bactériologiques. Aussitôt une cure de TRAMCO est commencée et dure du 31 août au 3 septembre 1973. L'aplasie commence le 6 septembre et va durer 18 jours.
Dès le début de l'aplasie, la fièvre apparaît sans preuve bactériologique de son origine infectieuse bien que des germes soient retrouvés au niveau de l'anus, du vagin, des urines : colibacille, pyocyanique. La prise pendant deux jours de céphaloxine 4 comprimés/j, sulfaméthoxazole triméthroprime 4 comprimés/j reste sans succès, gentamycine 160 mg/j, céphalotine 8 g/j pendant 3 jours de même enfin, colistine 6 M/j, carbénicilline 30 g/j entraine en 24 heures l'apyrexie.

Le 24 mars, la reprise médullaire s'amorce, la malade reste apyrétique sans antibiothérapie alors qu'une klebsielle, un entérobacter, un pyocyanique sont isolés dans la gorge, le vagin et l'anus. La numération montre l'échec de la chimiothérapie : 10,2g % d'hémoglobine, 1400 leucocytes/mm^3 dont 44 % de blastes, 44 000 plaquettes/mm^3. La malade rentre chez elle.

Observation n° 20

M... Sabri, homme de 38 ans, entre dans le service le 25 décembre 1971 pour suivre le traitement de 3ème rechute de leucémie aigüe lymphoblastique. A l'entrée la numération montre 4 000 globules blancs/mm^3 dont 60 % de polynucléaires neutrophiles, 15 g % d'hémoglobine, 200 000 plaquettes/mm^3, la moëlle montre 19 % de blastes.

La chimiothérapie est entreprise rapidement : asparaginase pendant 5 jours puis endoxan le 8ème jour, puis rubidomycine pendant 2 jours, CYT pendant 5 jours.
Dès que le chiffre des leucocytes est descendu à 1 400/mm^3 le 17 janvier, une fièvre apparaît avec un foyer anal où une klebsielle et un colibacille sont isolés. Les hémocultures restent négatives. Traité par gentamycine 240 mg/j, colistine 6 M/j, le malade est apyrétique en 48 heures.
4 jours plus tard, le malade est à nouveau fébrile. L'antibiothérapie est alors modifiée, gentamycine 240 mg/j, carbénicilline 30 g/j, l'apyrexie est obtenue en 24 heures.

Début février, le malade sort d'aplasie avec dans le sang 3 600 leucocytes/mm^3 dont 77 % de polynucléaires neutrophiles, 10 g % d'hémoglobine, 240 000 plaquettes/mm^3. La moëlle est riche et ne contient pas de lymphoblastes.

Observation n° 22

M... Paul, homme de 53 ans, entre dans le service le 15 juillet 1971 pour suivre un traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. La numération à l'entrée montre 13 g % d'hémoglobine, 208 000 plaquettes/mm^3. La moëlle confirme avec 91 % de myéloblastes le diagnostic.

Le malade ne présente pas de foyer infectieux, il n'est pas fébrile mais aux prélèvements bactériologiques systématiques, un protéus mirabilis est isolé au niveau de l'anus et des plis inguinaux. Ce germe sera retrouvé tout au long de l'épisode sans changement d'antibiogramme ; une seule résistance à la colistine. Traité rapidement par CYT 100 mg le 17 juillet, 190 mg du 18 au 22 juillet et RBD 190 mg du 23 au 25 juillet, le malade devient brusquement fébrile avec une diarrhée ; les hémocultures restent négatives. La désinfection du tube digestif par la colistine pendant cinq jours ne changera rien à la fièvre. L'association gentamycine 240 mg/j, colistine 6 M I.M./j est prescrite pendant 4 jours alors que le malade commence sont aplasie le 6 août 1971. Cette antibiothérapie reste sans succès. La gentamycine est alors associée à la carbénicilline 30 g/j. En 48 heures, le malade est apyrétique.

4 jours plus tard, il sort d'une aplasie de 9 jours, la numération montre : 8,2 g % d'hémoglobine, 1 500 leucocytes/mm^3 dont 54 % de polynucléaires neutrophiles, 287 000 plaquettes/mm^3, la moëlle est riche et présente une bonne maturation de la lignée granuleuse.

Observation n° 27

T... Marie Thérèse, femme de 48 ans, entre le 15 juillet 1972 dans le service pour suivre le traitement de première intention d'un leucémie aigüe monoblastique. A l'entrée sa numération formule sanguine montre : 12,6 g% d'hémoglobine, 75 000 leucocytes/mm^3 dont 4 % de polynucléaires neutrophiles, et 88 % de blastes, 58 000 plaquettes/mm^3. La moëlle présente 84 % de blastes.

Alors que la malade est apyrétique, sans foyer septique, sans germe aux prélèvements systématiques bactériologiques, le traitement chimiothérapique est commencé : CYT 80 mg le 19 juillet, 160 mg le 22 et 23 juillet, 80 mg le 24 juillet. Deux jours après le début du traitement, la malade devient fébrile, les hémocultures restent négatives, les prélèvements bactériologiques systématiques aussi. L'antibiothérapie, céphalotine 8 g/j, gentamycine 180 mg I.V/j, permet d'obtenir 5 jours plus tard l'apyrexie qui persiste cinq jour

Le 1er août, alors que l'aplasie thérapeutique commence, la fièvre réapparaît, (la malade présente une numération sanguine à 5,2 g % d'hémoglobine, 500 globules blancs/mm^3 et des plaquettes inférieures à 10 000/mm^3. Mise sous colistine 4 M/j, gentamycine 160 mg/24 h I.V, l'urée sanguine de la malade s'élève progressivemen Une moraxelle est isolée en hémoculture au 3ème jour de la fièvre, et l'antibiothérapie est adaptée : carbénicilline 30 g/j, colistine 4 M I.V/j. En 24 heures l'apyrexie est obtenue, mais un abcès de la vulve est en formation : y sont retrouvés une klebsielle résistante à l'ampicilline, carbénicilline puis à la rifampicine, un entérobact résistant à l'ampicilline carbénicilline, céphalotine, streptomycine gentamycine, une serratia résistante à tout sauf au sulfaméthoxazole triméthroprime. Des germes sont également présents au niveau de l'anus. Une greffe cutanée est tentée sur la nécrose mais elle échou et l'ulcération périnéale se réparera grâce aux soins locaux vigilan alors que la malade est encore en aplasie, toujours sous antibiothérapie.

La sortie d'aplasie au bout de 16 jours se fait en rémission complète 48 % de polynucléaires neutrophiles, 3 myéloblastes avec une numération sanguine : 9,7 g % d'hémoglobine, 2 000 leucocytes/mm^3 dont 78 % de polynucléaires neutrophiles, 53 000 plaquettes/mm^3
24 août 1972.
La malade rentrera chez elle porteuse d'une infection urinaire à sérratia (la même que celle précitée) et entérobacteur selectionné (ayant acquis une résistance aux aminosides.

EVOLUTION FAVORABLE - GROUPE I

H = hémoculture
F = foyer

N° de dossiers	Infection germe	Antibiobiques associés	Délai entre l'apparition de la forme et la carbénicilline	Durée du traitement
4	H - F = poumons	Gentamycine	3 jours	10 jours
	H - F -	Gentamycine Colistine Acide nalidixique	4 jours	10 jours
10	H = entérocoque F = abcès anal : protéus colibacille urine : colibacille	Colistine	14 jours	5 jours
14	H - F = dent	Gentamycine	7 jours	5 jours
15	H = colibacille F = urine protéus colibacille entérocoque	Gentamycine	7 jours	6 jours
19	H - F = urine colibacille	Colistine	7 jours	7 jours
20	H - F = anal klebsielle colibacille	Gentamycine	7 jours	4 jours
22	H - F -	Gentamycine	11 jours	7 jours
27	H = moraxelle F = sacrum vulve entérobacter serratia Klebsielle	Colistine	4 jours	15 jours

3.22 - Le groupe II se compose de 8 malades dont 3 femmes, 5 hommes, leur âge moyen de 46 ans (25 à 65 ans).

Du point de vue hématologique, il s'agit de 5 leucémies aigües myéloblastiques, 2 leucémies aigües lymphoblastiques, 1 leucémie aigüe indifférenciée dont 5 premiers traitements et 3 rechutes. Le traitement aplasiant est pour 3 d'entre-eux CYT, RBD, pour 1 CYT, RBD, EDX, pour 1 CYT, RBD, EDX, Asp, pour 3 un TRAP. L'aplasie a duré en moyenne 15 jours (de 11 à 21 jours). La reprise médullaire s'est faite dans 7 cas en rémission complète pour 1 cas en rémission incomplète.

Du point de vue infectieux : dans 3 cas une septicémie est associée à un foyer, dans 1 cas, la septicémie est isolée, dans 3 cas le foyer est isolé, dans 1 cas il n'existe aucune preuve bactériologique de l'infection.

- Les 4 hémocultures positives ont isolé :
  - . 1 colibacille
  - . 3 pyocyaniques
  - . 1 moraxelle
  - . 1 protéus

Ces germes sont tous sensibles à la carbénicilline, colistine, gentamycine.

- Les foyers sont situés pour 3 cas dans la région périnéale, pour 2 dans les urines, pour 1 dans le poumon, pour 1, le liquide céphalo-rachidien, 1 cas à l'oeil, 1 cas sur la peau, les germes sont multiples : 4 pyocyaniques, 2 colibacilles, 3 protéus, 1 serratia.

- Des germes prédominants sont retrouvés dans l'anus, et un peu partout : 1 colibacille, 1 klebsielle, 1 entérobacter.

- Pour le cas (21), le colibacille isolé en hémoculture est retrouvé plusieurs fois au niveau de l'anus avec le même antibiogramme.

Pour le cas (13), un pyocyanique isolé dans le liquide céphalo-rachidien, est retrouvé quelques jours plus tard en hémoculture.

Pour le cas 17, un protéus morgani est isolé en hémoculture et une semaine plus tard au niveau de l'abcès vulvaire ayant acquis une résistance à la carbénicilline.

L'antibiothérapie associe à la carbénicilline est dans 3 cas la gentamycine, dans 4 cas la colistine, dans 1 cas l'acide nalidixique.
La durée du traitement est en moyenne 17 jours.

On peut considérer dans ce groupe, que la sortie d'aplasie a joué un rôle essentiel dans la guérison.

Observation n° 1

B... Lucette, femme de 58 ans, entre dans le service à la mi-août 1973 pour suivre le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique ; le diagnostic est établi sur le myélogramme qui montre 93 % de blastes dans la moëlle, la numération sanguine est la suivante : 11,3 g % d'hémoglobine, 251 000 leucotes/mm^3 dont 1 % de polynucléaires neutrophiles et 95 % de blastes, 36 000 plaquettes/mm3.

La malade est fébrile à l'entrée, une moraxelle est isolée en hémoculture sensible à la plupart des antibiotiques. Les prélèvements bactériologiques systématiques ne montrent pas de germe particulier. La chimiothérapie est entreprise avant le résultat de l'hémoculture : CYT le 20, 21, 22, 23, 24 août et RBD du 20 au 22 août.
Au résultat de l'antibiogramme de la moraxelle, céphalotine 6 g/j gentamycine 180 mg/j est prescrit. 24 heures plus tard la malade est apyrétique.

Au 7ème jour d'hospitalisation, l'aplasie médullaire commence. Deux jours plus tard, la malade est à nouveau fébrile, un furoncle se collecte à l'oeil droit mais aucun germe n'en est isolé. Le 5 septembre, seulement, un pyocyanique est isolé en hémoculture. La veille un pyocyanique était également isolé au niveau de l'anus. Au résultat de l'hémoculture, l'antibiothérapie est adaptée : carbénicilline 30 g/j, colistine 4 M. I.V/j. Simultanément, la malade sort d'aplasie qui a duré 13 jours. 24 heures plus tard la malade est apyrétique.

Le myélogramme montre 3 % de myéloblastes et 32 % de granuleux neutrophiles ; dans le sang : 8,8 g % d'hémoglobine, 4 600 leucocytes/mm^3, 71 % de polynucléaires neutrophiles, 52 000 plaquettes/mm3.

Observation n° 13

D... Pierre, homme de 25 ans, revient dans le service le 25 juillet 1973 pour une rechute de leucémie aigüe indifférenciée. A l'entrée la numération est la suivante : 14,7 g % d'hémoglobine, 3 600 leucocytes/mm^3, 59 % de polynucléaires neutrophiles, 317 000 plaquettes/mm^3. La moëlle contient 57 % de blastes. La chimiothérapie est commencée le 29 juillet : CYT 180 mg du 29 juillet au 2 août, RBD 70 mg le 29, thiguanine du 29 juillet au 2 août, solupred du 28 juillet au 12 août. Une deuxième cure est prescrite 9 jours plus tard.

Apyrétique, sans germes prédominants aux prélèvements systématiques, le malade entre en aplasie le 16 août, six jours plus tard une fièvre apparaît, un pyocyanique est isolé en hémoculture. L'antibiothérapie, céphalotine 8g/j, gentamycine 240 mg/j pendant 4 jours reste inefficace. En 48 heures, l'apyrexie est obtenue sous gentamycine, carbénicilline.

La reprise médullaire est effective le lendemain; numération 1 300 leucocytes/mm^3, 54 % de polynucléaires neutrophiles, 117 000 plaquettes/mm^3. La moëlle est riche et en rémission complète.

Observation n° 17

G... Prudence, femme de 65 ans, entre le 1er septembre 1972 dans le service pour le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. La numération, à l'entrée, montre : 10,2 g % d'hémoglobine, 9 700 leucocytes/mm^3 dont 2 % de polynucléaires neutrophiles, 84 % de blastes, la présence de corps d'Auer 16 000 plaquettes/mm^3. La moëlle prélevée à l'entrée confirme le diagnostic, 53 % de myéloblastes avec corps d'Auer et 3 % de polynucléaires neutrophiles.

Fébrile à l'arrivée, sans foyer clinique décelable, ni hémoculture positive, la malade est traitée d'emblée par une antibiothérapie systématique : gentamycine 240 mg/j, céphalotine 6 g I.V/j. Après 13 jours de ce traitement, une apyrexie est obtenue pendant 4 jours. Pendant cette période, un colibacille est isolé à plusieurs reprises au niveau de l'anus, sans autre localisation. Devant cette reprise fébrile, l'association gentamycine 240 mg/j, colistine 6 M I.V./j est prescrite et l'apyrexie est obtenue après 7 jours, pendant lesquels est apparu un protéus morgani au niveau de l'anus et le vagin, il est résistant au céphalotine, colistine et intermédiaire à la gentamycine.
La chimiothérapie est commencée, un peu avant l'apyrexie, CYT 160 mg du 19 au 23 septembre, RBD 160 mg du 24 au 26 septembre. L'aplasie est obtenue rapidement le 30 septembre et durera 18 jours.

Le 1er Octobre, la malade est à nouveau fébrile, un abcès au niveau de la fesse gauche apparaît, une serratia y est retrouvée résistante à la plupart des antibiotiques. Cinq jours plus tard un protéus morgani est isolé en hémoculture résistant à céphalotine, colistine, semblable à celui précité. Deux jours plus tard un pyocyanique est isolé également en hémoculture. Ces deux germes ayant la sensibilité à la carbénicilline, sulfaméthoxazole triméthoprime en commun, cette association est prescrite. Encore en aplasie, la malade est porteuse d'une nécrose périnéale, due à l'extension de l'abcès de la fesse gauche ; 48 heures après la nouvelle antibiothérapie la malade est apyrétique.

.../

La reprise médullaire se fait 3 jours plus tard avec une maturation granuleuse correcte et une numération : 9,7 g% d'hémoglobine, 6000 leucocytes mm^3, 84 % de polynucléaires neutrophiles. Une colostomie sera pratiquée par les chirurgiens 10 jours plus tard. On retrouve dans les antécédents abdominaux de la malade : une péritonite après hystérectomie, plusieurs interventions digestives dont la dernière en date s'était soldée par une résection d'un mètre d'intestin grêle.

Observation n° 21

M... Sabri, homme de 39 ans, entre à nouveau dans le service le 29 Juillet 1973 pour suivre le traitement d'une rechute de leucémie aigüe lymphoblastique. La numération est la suivante : 1800 leucocytes/mm^3, 110 000 plaquettes/mm^3, la moëlle contient 60 % de lymphoblastes. La chimiothérapie est commencée le 1er août 1973 : thioguanine pendant 5 jours, ainsi que CYT, RBD le 1er jour. Une deuxième cure identique commence le 14 août. L'aplasie commence aussitôt.

Au 8ème jour de l'aplasie, le malade est fébrile et un colibacille est isolé en hémoculture. Il n'y a pas de foyers cliniques, L'antibiothérapie : gentamycine 240 mg/j, céphalotine 8g/j pendant trois jours est inefficace, de même gentamycine 240 mg/j associé à colistine 6 M/j pendant 6 jours, enfin gentamycine 240 mg/j carbénicilline 30 g/j permet d'obtenir l'apyrexie en 48 heures.

L'aplasie prend fin 24 heures après mais la moëlle reprend une activité blastique 30 % de blastes, la numération montre 3 400 leucytes/mm^3, dont 33 % blastes, 12 g% d'hémoglobine, 55 000 plaquettes/mm^3.

Observation n° 25

S... Gabriel, homme de 59 ans, entre dans le service en novembre 1971 pour suivre le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. La numération montre : 9,8 g % d'hémoglobine, 28 400 leucocytes/mm^3 dont 84 % de blastes, 148 000 plaquettes/mm^3. La moëlle contient 77 % de myéloblastes.
Le malade reçoit comme chimiothérapie : asparaginase du 30 novembre au 2 décembre, CYT 160 mg du 5 au 9 décembre, RBD 160 mg du 5 au 7 décembre, EDX 750 mg le 5 décembre.
La fièvre apparaît le 7 décembre et l'aplasie commence le 8 décembre. Les examens bactériologiques restent négatifs. L'administration de céphalotine 8 g/l, gentamycine 240 mg/l, pendant 3 jours, puis céphalotine, gentamycine, colistine 4,5 M/j pendant 9 jours, reste inéfficace. Au 10ème jour de la fièvre, un pyocyanique est isolé des urines ainsi que de papules cutanées au niveau des bras (faisant fortement penser à une septicémie à pyocyanique bien que les hémocultures soient négatives). Le 22 décembre, l'antibiothérapie est modifiée, sur l'antibiogramme du pyocyanique, gentamycine, thiophénicol, carbénicilline ; le jour même le malade est apyrétique.

Le lendemain, la numération indique une reprise de la moëlle : 1 400 leucocytes/mm^3 et 24 % de polynucléaires neutrophiles mais elle reste pauvre jusqu'à la mi-janvier où elle contient 5 myéloblast et 28 polynucléaires neutrophiles.

Observation n° 28

V... Louis, homme de 59 ans, entre le 24 février 1973 dans le service pour suivre un traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. A l'entrée la moëlle montre 96 % de blastes, la numération sanguine : 10,6 g % d'hémoglobine, 15 300 leucocytes/mm^3 dont 97 % de blastes, présence de corps d'Auer, 124 000 plaquettes/mm^3. Le malade est alors apyrétique, sans foyer infectieux clinique, ni germe isolé aux prélèvements bactériologiques systématiques.
Le traitement aplasiant est entrepris le plus rapidement possible : CYT 100 mg du 3 au 7 mars, RBD du 8 au 10 mars 1973. Le 10 mars, l'aplasie médullaire commence et durera 14 jours.

Trois jours plus tard, le 13 mars, le malade devient fébrile, sans preuve bactériologique de l'origine de cette fièvre ; ni hémoculture, ni foyer, ni germe prédominant. L'antibiothérapie choisie à titre systématique est gentamycine 240 mg/j, céphalotine 8 g/24 h pendant quatre jours sans succès puis colistine 6 M/j, carbénicilline 30 g/j sans plus d'effet malgré trois transfusions de leucocytes. Un abcès hémorroïdaire se constitue mais aucun germe n'en est isolé. L'apyrexie apparaît au 11ème jour de la fièvre, au 8ème jour de l'antibiothérapie, colistine, carbénicilline, au moment où la moëlle reprend son activité ; la numération montre alors 11,2 g % d'hémoglobine, 7 300 globules blancs/mm^3 dont 76 % de polynucléaires neutrophiles, 282 000 plaquettes/mm^3 et le myélogramme : myéloblastes 6, polynucléaires neutrophiles 20 %.
L'abcès hémorroïdaire où seront retrouvés à distance un colibacille et deux protéus, guérira sans nouvel épisode fébrile sous couverture antibiotique, colistine, carbénicilline, puis colistine seul, puis sulfométhoxazole triméthoprime.

Observation n° 29

C... Odette, femme de 32 ans, entre dans le service le 17 septembre 1973 pour suivre le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. La numération à l'entrée est 6,5 g % d'hémoglobine, 40 000 plaquettes/mm^3 18000 leucocytes/mm^3 dor 60 % de blastes. Le myélogramme montre 60 % de myéloblastes peu différenciés avec corps d'Auer.

La malade est fébrile et présente une salpingite gauche. Traitée par gentamycine 180 mg/j ampicilline 6g/jpendant 11 jours, sans effet, la malade est opérée le 10 octobre d'une salpingectomie (aucun germe n'en sera isolé) puis le 12 octobre pour syndrome occlusif sur bride inflammatoire. Simultanément, l'antibiothérapie est modifiée pour gentamycine, colistine 6 M/j,une période apyrétique de trois jours s'en suit. Puis la malade a 38 ° à nouveau sous carbénicilline, colimicine. La chimiothérapie est tout de même commencée ; EDX 1,5 g le 25 octobre, CYT 150 mg du 26 au 30 octobre, RBD 150 mg le 25 octobre. L'aplasie débute le 31 octobre. Elle va durer 11 jours. 3 jours avant la reprise médullaire, l'apyrexie est obtenue sous carbénicilline, gentamycine.

La moëlle du 12 novembre montre une bonne maturation granuleuse, la numération : 7,6 g % d'hémoglobine, 2 500 leucocytes/mm^3 49 % de polynucléaires neutrophiles, 106 000 plaquettes/mm^3. Une klebsielle sera retrouvée du 10 octrobre au 9 novembre dans la gorge,plis inguinaux et vagin, avec un antibiogramme inchangé : elle est sensible uniquement à streptomycine, colistine et acide nalidixique.

Observation n° 30

L... Pierre, homme de 34 ans, atteint d'une leucémie aigüe indifférenciée en rechute, entre en octobre 1973 dans le service pour suivre le protocole TRAP.

Arrivée fébrile, il est traité au totapen et devient apyrétique en trois jours. Dès son entrée en aplasie, une fièvre apparaît sans hémoculture positive, ni foyer clinique, ni germe prédominant aux prélèvements bactériologiques systématiques. L'association céphalotine, gentamycine, reste inefficace. Colimycine, carbénicilline ne semble pas avoir plus de succès, le malade sort d'aplasie une semaine après le début de l'aplasie, en rechute, toujours fébrile. La fièvre chute 4 jours plus tard alors que les antibiotiques sont toujours les mêmes.

EVOLUTION FAVORABLE - GROUPE II

n° de dossiers	Infection germe	Antibiotiques associés	délai entre la fièvre et la carbénicilline	Durée du traitement	Coïncidence
1	H+ = moraxelle pyocyanique F+ = furoncle oeil D	Colistine	20 jours	7 jours	sortie d'aplasie
13	H+ = pyocyanique LCR = pyocyanique	Gentamycine	6 jours	9 jours	sortie d'aplasie
17	H+ = protéus pyocyanique F+ = abcès fesse	Acide nalidixique	11 jours	17 jours	sortie d'aplasie
21	H+ = colibacille F -	Gentamycine	10 jours	9 jours	sortie d'aplasie
25	H - F+ = urine peau	Gentamycine Thiophénicol	15 jours	23 jours	sortie d'aplasie
28	H - F+ = hémorroïde urine	Colistine	4 jours	14 jours	sortie d'aplasie
29	H - F+ = annexi-tectomie G	Colistine	14 jours	28 jours	sortie d'aplasie
30	H - F -	Colistine	2 jours	13 jours	sortie d'aplasie

3.23 - Le groupe III se compose de 3 malades dont, 2 hommes et une femme, leur âge moyen est 36 ans (de 29 à 44 ans).

Au point de vue hématologique, ce sont 2 leucémies aigües myéloblastiques et une leucémie aigüe promyélocytaire, dont 4 épisode 2 de première intention et 2 rechutes. Le traitement aplasiant est pour les 4 cas : CYT, RBD. L'aplasie a eu une durée moyenne de 17 jours (de 10 à 19) et la reprise médullaire s'est faite en rémission complète pour 3 cas et 1 fois en rémission incomplète.

Du point de vue infectieux, deux fois une septicémie et un foyer sont trouvés simultanément, dans 1 cas, le foyer est isolé, dans 1 cas la septicémie est isolée.

- Les trois germes des hémocultures sont deux klebsielles et un protéus, tous resistants à la carbénicilline.

- Les foyers sont : 1 buccal, 1 pulmonaire, 1 fessier. Les germes : une klebsielle pneumonia resistant à carbénicilline, un protéus sensible a carbénicilline mais resistant à la gentamycine (qui était associée à la carbénicilline chez ce malade).

- Les germes prédominants sont : 2 klebsielles pneumonia (aisselle, plis, gorge) resistants à la carbénicilline gentamycine.

- Dans le cas (8), dans le foyer périnéal un protéus morgani, à l'hémoculture le germe isolé est également un protéus morgani ; leur différence d'antibiogramme est que le premier est sensible à la carbénicilline et le second resistant.

- La durée du traitement carbéncilline + autres antibiotiques est d'une semaine avant le changement d'antibiothérapie.

Dans le groupe, l'évolution favorable est imputable à la modification de l'antibiothérapie.

.../

Observation n° 6

C... André, homme de 29 ans, entre dans le service le 27 août 1972 pour suivre le traitement d'une rechute de leucémie aigüe myéloblastique déjà traitée en avril 1972. A l'entrée la numération sanguine est : 12,3 g % d'hémoglobine, 2 900 leucocytes/mm^3 dont 24 % de polynucléaires neutrophiles, 85 000 plaquettes/mm^3. Le myélogramme montre la présence de 37 % de myéloblastes. La chimiothérapie est entreprise aussitôt : CYT 180 mg du 6 au 10 septembre 1973, RBD 180 mg du 11 au 13 septembre 1973. L'aplasie commence le 13, le malade est alors apyrétique, sans foyer infectieux décelé, sans germe prédominant aux prélèvements systématiques.

Au troisième jour d'aplasie, une fièvre apparaît, sans preuve bactériologique de son origine infectieuse, avec une petite gingivite. L'association céphalotine 6 g/j gentamycine 240 mg/j est prescrite dès le début de la fièvre pendant 4 jours sans succès (une diarrhée sans germe pathologique existe pendant ce traitement). L'antibiothérapie est modifiée par gentamycine 240 mg/j carbénicilline 30 g/j toujours sans orientation bactériologique, pendant 6 jours. Le 23 septembre (3ème jour de carbéncilline, gentamycine) une klebsielle oxytoca est isolée en hémoculture, résistante à carbénicilline, ampicilline. L'antibiothérapie lui est adaptée : gentamycine 240 mg, colistine 4 M/jI.V. 72 heures après le malade est apyrétique.

Quatre jours plus tard l'aplasie prend fin après 19 jours le 2 octrobre 1973. Un myélogramme montre : 8 % de myéloblastes et 17 % de polynucléaires neutrophiles avec dans le sang : 8,7 g % d'hémoglobine, 3 100 leucocytes/mm^3, 49 % de granuleux, 150 000 plaquettes /mm^3.

Observation n° 7

C... Marcelle, femme de 44 ans, entre dans le service le 4 mars 1971 pour suivre le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. La situation hématologique à l'entrée est la suivante : numération, hémoglobine 11,2 g %, leucocytes 4 700/mm^3 dont 74 % de blastes, plaquettes moins de 10 000/mm^3 ; la moëlle contient 70 % de myéloblastes.

La malade est fébrile et porteuse d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée. Elle est donc traitée rapidement : CYT 160 mg du 28 mars au 1er avril 1971, RBD 160 mg du 28 au 30 mars 1971. La prescription de colistine 6 M/j, gentamycine 160 mg/j pendant 5 jours ne modifie pas la fièvre et dès le début de l'aplasie un germe prédominant apparaît aux prélèvements systématiques bactériologiques, dans la gorge : une klebsielle pneumonia résistante à l'ampicilline et carbénicilline et rifampicine. Sans que l'on tienne compte de ce germe, l'antibiothérapie est modifiée devant la fièvre persistante pour gentamycine 160 mg/j, carbénicilline 30 g/j en 48 heures l'apyrexie est obtenue pour 3 jours. A la reprise fébrile une klebsielle oxytoca est isolée en hémoculture, ce germe est résistant à la carbénicilline et cet antibiotique est supprimé du traitement et remplacé par colistine et une transfusion de globules blancs.

L'antibiothérapie adaptée, la sortie d'aplasie de 14 jours n'empêche pas la malade de rester fébrile pendant encore une semaine. La numération montre : 7,6 g % d'hémoglobine, 1 500 leucocytes/mm^3 dont 40 % de granuleux, 210 000 plaquettes/mm^3 et la moëlle montre une maturation granuleuse correcte.

Observation n° 8

C... Marcelle, femme de 45 ans, entre dans le service fin janvier 1972 pour suivre le traitement d'une rechute de leucémie aigüe myéloblastique, découverte en mars 1971 et mise en rémission complète. La numération à l'entrée montre 10 000 leucocytes/mm^3 dont 80 % de blastes, 10 000 plaquettes/mm^3.

La malade est fébrile et présente un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée. Mise à céphalotine 8 g/24 h, gentamycine 240 mg/24 h, elle est apyrétique le 25 janvier. Le protocole 7109 (Saint Louis) de chimiothérapie est suivi et le 31 janvier, l'aplasie médullaire commence sous gentamycine, colistine. Trois jours plus tard la fièvre est réapparue, le changement d'antibiotiques : gentamycine 240 mg/24 h, carbénicilline 30 g/24 heures, restera sans succès alors qu'aux examens bactériologiques il existe un germe prédominant : un protéus morgani, resistant à ampicilline, carbénicilline, céphalotine, intermédiaire à la gentamycine (au niveau de l'anus). Le 6 février, une escarre fessière apparaît où sont isolés deux germes : une klebsielle pneumonia résistante aux antibiotiques utilisés jusque là, un protéus morgani (différent du précédent) résistant à l'ampicilline, céphalotine, gentamycine colistine. Le 7 février un protéus morgani est isolé en hémoculture : résistant à l'ampicilline, carbénicilline, kanamycine, gentamycine, colistine. Avant le résultat de l'antibiogramme un essai ampicilline kanamycine entraine une éruption cutanée. L'association acide nalidixique 3 g I.V/jet streptomycine I.M/jest alors prescrite associée à 2 transfusions de globules blancs.

L'aplasie se termine le 8 février par une rémission incomplète 13 % de myéloblastes dans la moëlle, 4 000 leucocytes/mm^3 dont 40% de polynucléaires neutrophiles et 12 g % d'hémoglobine à la numération. 24 heures plus tard la malade est apyrétique.

Observation n° 23

R... Georges, homme de 34 ans, entre dans le service le 29 septembre 1973 pour le traitement de première intention d'une leucémie aigüe promyélocytaire. La numération formule sanguine, à l'entrée, montre : 10,8 g% d'hémoglobine, 137 000 leucocytes/mm^3 1 % de polynucléaires neutrophiles et 98 % de blastes, 240 000 plaquettes/mm^3. L'étude de la moëlle confirme l'envahissement total des blastes.

Le malade est fébrile, présente une toux sèche, des râles bronchiques à l'auscultation mais les prélèvements bactériologiques restent négatifs. Un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée persistera jusqu'au 8 octobre. Le malade reçoit le traitement chimiothérapique très rapidement : CYT 180 mg du 29 septembre au 3 octobre, RBD 180 mg du 29 septembre au 1er octobre. Le 2 octobre l'aplasie commence, elle est profonde avec 8,8 g % d'hémoglobine, 300 leucocytes/mm^3, 10 000 plaquettes/mm^3. Elle va durer 14 jours. Dès l'entrée, une antibiothérapie céphalotine 8 g/j, gentamycine 240 mg/j IV appliquée pendant 3 jours restent sans succès, de même carbénicilline 30 g/j, colistine 6 M/j, pendant 3 jours, bien qu'associée à une transfusion de globules blancs puis gentamycine 240 mg/j, carbénicilline, le malade restant fébrile à 40° au 8ème jour de l'aplasie, une quintuple association antibiotique est décidée gentamycine 240 mg/j, colistine 6 M/j I.V, et lincomycine 6 comprimés/j, kanamycine 6 comprimés/j, rifampycine 600 mg/j, soutenu par 4 transfusions de globules blancs.
L'apyrexie est obtenue en 48 heures.

Trois jours plus tard, le malade sort d'aplasie en rémission complète ; la moëlle présente une bonne maturation granuleuse, la numération est : 11,2 g % d'hémoglobine, 3 100 leucocytes/mm^3, 48 000 plaquettes/mm^3.
Il est à noter qu'aucune preuve bactériologique n'a été retrouvée à l'origine de cette fièvre, ni hémoculture, ni foyer aux prélèvements systématiques : un colibacille résistant à l'ampicilline, carbénicilline, céphalotine, est isolé au niveau de l'anus alors que le malade présentait une diarrhée de 24 heures.

EVOLUTION FAVORABLE - GROUPE III

N° de dossiers	Type Infection	Antibiotiques associés	Délai entre la fièvre et la carbénicilline	Durée du traitement	cause d'abandon de la carnicilline
6	H+ = Klebsielle R F = gingivite	Gentamycine	4 jours	4 jours	germe resistant ⟹ changement AB Coli-Genta
7	H+ = Klebsielle R F -	Gentamycine	3 jours	12 jours	germe resistant ⟹ changement AB Coli-Genta
8	H+ = protéus R F+ = escarrefessière klebsielle	Gentamycine	2 jours	5 jours	germe resistant ⟹ AB Negram-Strepto
23	H - F = poumon	Colistine	4 jours	7 jours	inefficacité ⟹ Kana-Linco Rifam.

3.23 - Le groupe (b) se compose de 9 malades, 4 hommes, 5 femmes, dont l'âge moyen est 47 ans (de 24 à 71 ans).

Du point de vue hématologique, il s'agit de 5 leucémies aigües myéloblastiques, 2 leucémies aigües lymphoblastiques, 1 leucémie aigüe monoblastique, 1 leucémie aigüe promyélocytaire, dont 2 rechutes et 7 premiers traitements. Le traitement aplasiant est pour 7 d'entre-eux : CYT, RBD, pour 1 CYT, VCR, EDX, pour le dernier VCR seule. Pour six cas, la mort est survenue pendant l'aplasie, pour deux, après une reprise médullaire blastique, pour un, pendant la non obtention d'une aplasie. La durée de survie est en moyenne 17 jours.

Du point de vue infectieux, dans sept cas, l'hémoculture est associée à un foyer, dans 1 hémoculture est isolée dans 1 le foyer est isolé.

- Les germes des hémocultures sont :

  . 4 klebsielles, toutes résistantes à carbénicilline
  . 2 pyocyaniques, 1 résistant à carbénicilline
  . 2 colibacilles, tous résistants à carbénicilline
  . 2 entérobacter, 1 résistant à carbéncilline
  . 2 cocci gram +

  3 hémocultures associent 2 germes.

- Les foyers multiples se répartissent :

  . 3 foyers pulmonaires
  . 3 foyers buccaux
  . 2 foyers périnéales
  . 1 aisselle
  . 1 intestinal
  . 1 cathéter

- Les germes isolés de ces foyers sont :

. 3 klebsielles dont 2 résistantes à carbénicilline
. 2 entérobacter, sensibles à carbénicilline
. 1 colibacille, sensible à carbénicilline
. 2 cocci gram positifs

- Les germes prédominants sont :

. 1 protéus morgani intermédiaire
. 3 klebsielles résistantes
. 1 entérobacter résistant

Dans le cas trois une klebsielle pneumonia est rencontrée à l'entrée, une autre est isolée en hémoculture une vingtaine de jours plus tard.

L'antibiothérapie associée à carbénicilline est dans 7 cas la gentamycine, dans 3 cas, la colimicine, dans 1 cas la sulfaméthoxazole triméthoprime. La durée du traitement est en moyenne 9 jours.

Enfin, la cause du décès est dans 4 cas une infection grave associée à une hémorragie cérébrale, une défaillance cardiaque, une hypokaliémie, et une occlusion intestinale, dans 3 cas, l'infection seule, dans 2 cas un diabète insipide, dans l'autre une hémorragie cérébrale.

Dans ce groupe, l'évolution est défavorable malgré l'emploi d'une antibiothérapie variée, adaptée dès que possible.

Observation n° 2

C... Henriette, femme de 71 ans, entre dans le service en août 71, pour suivre le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. La situation hématologique est la suivante : dans le sang, 7,7 g % d'hémoglobine, 2 000 leucocytes dont 24 % de granuleux, 53 000 plaquettes, dans la moëlle 54 % de blastes. Le traitement aplasiant est entrepris tout de suite : CYT 170 mg du 17 au 22 août, RBD 170 mg du 23 au 25 août. Le 19 août l'aplasie commence.

24 heures, plus tard, une fièvre apparaît avec diarrhée (sans germe pathologique cultivé), 48 heures plus tard, une association gentamycine 240 mg/24 h, colistine 6 M/24 h I.V. est prescrite. Après trois jours de ce traitement, un décrochage thermique est obtenu mais pour peu de temps. Enfin, ce n'est qu'au 15ème jour d'aplasie, qu'un pyocyanique est isolé en hémoculture. Ce germe est résistant à céphalotine kanamycine et acide nalidixique. L'antibiothérapie est modifiée pour gentamycine 240 mg/24 h, carbénicilline 30 g/24 h. 24 heures plus tard, la malade présente des troubles électrolytiques importants : une hypokaliémie à 1,5 mEq, une urée qui croit rapidement à 1,35 g.

L'aplasie prend fin au bout de 20 jours.
Le myélogramme montre : 33 myéloblastes, 22 promyélocytes, 12 myélocytes, 6 métamyélocytes, 12 polynucléaires; la numération : leucocytes 2 000, polynucléaires neutrophiles 1 600, plaquettes 51 000/mm^3.
Un syndrome abdominal d'occlusion nécessite une laparotomie où les chirurgiens concluent à une occlusion fonctionnelle. Alors que le traitement, carbénicilline, gentamycine, est poursuivi la malade reste fébrile, un pyocyanique résistant à ces 2 antibiotiques est isolé dans les urines.

La malade décède dans un tableau regroupant un syndrome infectieux sévère et d'importantes perturbations métaboliques dues à l'atteinte rénale et l'occlusion intestinale.

Observation n° 3

C... Roberte, femme de 47 ans, entre dans le service fin janvier 1973 pour le traitement d'une leucémie aigüe monoblastique. La numération montre 22 000 plaquettes

Fébrile à l'arrivée, la malade est porteuse d'un phlegmon à l'amygdale gauche. Elle reçoit pendant 4 jours, gentamycine 160 mg/24 h, céphalotine 8 g/24 h, sans effet sur la fièvre puis carbénicilline 30 g/24 h, gentamycine associé e à 4 transfusions de leucocytes (pendant 5 jours). La malade n'a plus que 38° mais sous même antibiothérapie pendant 24 jours, l'apyrexie n'est pas obtenue. Dès le début de la chimiothérapie, CYT, RBD, la fièvre est à 40°, une infection urinaire est découverte. L'antibiothérapie est modifiée, céphalotine 8 g/24 h, colistine 6 M/24 h pendant 8 jours sans succès. L'aplasie commence et le jour même le 5 mars 1973, une klebsielle est isolée en hémoculture résistante à la carbénicilline, intermédiaire à gentamycine. L'antibiothérapie adaptée est céphalotine, gentamycine, acide nalidixique 4 g/24 h, pendant 10 jours, elle reste inefficace malgré les transfusions de leucocytes. Des foyers cutanés apparaissent le 20 mars. Le 28, un entérocoque est isolé en hémoculture sous céphalotine, colistine. Le 31, il existe une nécrose périnéale, le 2 avril un entérobacter est isolé en hémoculture sous gentamycine, rifampycine, la malade décède le 8 avril en aplasie.

Observation n° 9

C... Christian, homme de 30 ans, entre dans le service fin juin 1971 où le diagnostic de leucémie aigüe myéloblastique est établi sur un myélogramme présentant : 72 % de blastes, une numération : 13,9 g % d'hémoglobine, 2 500 leucocytes/mm^3 dont 45 % de polynucléaires neutrophiles.

A l'entrée, le malade est apyrétique mais est porteur d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée. La chimiothérapie est commencée rapidement : CYT 200 mg du 24 au 28 juin, RBD 200 mg du 29 juin au 1er juillet.
Une semaine après son hospitalisation, l'aplasie commence. Deux jours plus tard une fièvre élevée apparaît sans foyers septiques sans hémoculture. Une antibiothérapie systématique colistine 6 M/24 h I.V, gentamycine 240 mg/24 h I.V. est alors prescrite. Le 8 juillet un abcès dentaire apparaît, une localisation infectieuse hémorroïdaire également, un stretocoque est isolé en hémoculture et dans la gorge. L'association gentamycine 240 mg/24 h, carbénicilline 30 g/24 h, est prescrite sans succès.

Après 17 jours d'aplasie, la moëlle reprend une activité blastique, et dans le sang la numération montre : 5 g % d'hémoglobine, 10400 leucocytes/mm^3 dont 88 % de blastes. Le malade toujours fébrile, meurt à la suite d'une hémorragie cérébrale.

Observation n° 11

C... Robert, homme de 66 ans, entre dans le service le 27 août 1973 où le diagnostic d'une leucémie aigüe promyélocytaire est confirmé : 94 % de promyélocytes au myélogramme. La numération montre 9,1 g/l d'hémoglobine, 3 500 leucocytes/mm^3 dont 50 % de polynucléaires neutrophiles, plaquettes 5 000/mm^3.

Arrivée fébrile, sa fièvre restera oscillante jusqu'à son décès après 12 jours d'hospitalisation, malgré les 2 associations d'antibiotiques prescrites : gentamycine 240 mg/24 h, céphalotine 8 g/24 h, pendant les 3 premiers jours, gentamycine 240 mg/24 h carbénicilline 30 g/24 h ensuite.
Un foyer bucco-pharyngé existe à l'arrivée compliqué d'herpès: une klebsielle oxytoca en est isolée sensible à la plupart des antibiotiques. Malgré l'infection, la chimiothérapie est commencée CYT 180 mg du 27 au 31 août 1973, RBD 180 mg du 27 au 29 août 1973. L'aplasie est rapidement obtenue mais un foyer pulmonaire est décelé et un entérobacter est isolé dans les crachats. 7 jours plus tard le 5 septembre, deux germes sont isolés en hémoculture une klebsielle résistante à carbéncilline, gentamycine et un colibacille résistant également à la carbéncilline.
AU 9ème jour d'aplasie, avant le résultat des antibiogrammes, le malade décède dans un tableau d'infection pulmonaire sévère.

Observation n° 12

D... Denise, femme de 42 ans, entre dans le service le 1er avril 1973 pour traiter la 2ème rechute d'une leucémie aigüe lymphoblastique. Cette rechute est hyperleucocytaire avec syndrome de coagulation intra-vasculaire disséminée. A l'entrée la numération est la suivante : 6,8 g % d'hémoglobine, 18 700 leucocytes/mm^3 dont 2 de polynucléaires neutrophiles et 88 % de blastes.

La malade est alors apyrétique, sans foyer infectieux clinique décelé. La chimiothérapie est commencée aussitôt : EDX 700 mg le 2 avril, VRC 2 mg le 3, CYT 65 mg le 4, 130 mg le
Ceci permet la suppression de l'hyperleucocytose mais la blastose périphérique persiste. Le 11 avril, la fièvre apparaît avec une image pulmonaire anormale sans germe isolé, et un cathéter mis en culture permet d'isoler un entérocoque, résistant à gentamycine, et un colibacille. Les hémocultures restent négatives.
Le 14 avril, une nouvelle cure EDX, VCR, CYT, RBD est entreprise.
L'aplasie médullaire commence le 17 avril.
Les différents antibiotiques restent sans effet : céporexine 3 g/24 pendant 2 jours, gentamycine 160 mg/24 h, céphalotine 8 g/24 h pendant 3 jours, colistine 4 M/24 h, carbénicilline 30 g/24 h pendant 4 jours, céporexine 3 g/24 h, sulfaméthoxazole triméthroprime 4 comprimés/24 h, pendant 9 jours.

La malade décède au 10ème d'aplasie.

Observation n° 16

F... Madeleine, femme de 46 ans, obèse 116 kg, entre dans le service le 1er août 1973 pour le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. A l'entrée, le myélogramme montre 96 % de blastes et la numération 10 g % d'hémoglobine, 15 600 leucocytes/mm^3, avec 1 % de polynucléaires neutrophiles, 88 % de blastes.

Fébrile, sans foyer clinique décelé, sans hémoculture positive, la malade reçoit une antibiothérapie systématique cephalotine 8 g/24 h gentamycine 240 mg/24 h, pendant neuf jours qui même associée à une transfusion de leucocytes reste inefficace, carbénicilline 45 g/24 h colistine 8 M/24 h pendant 4 jours, de même.
Le taux d'urée sanguine augmente, une image pulmonaire apparaît le 14 août, la colistine est alors remplacée par la gentamycine 240 mg/24 h.
La chimiothérapie est commencée tout de même devant l'aggravation sur le plan pulmonaire : infection, surcharge hydrique ou/et phénomène blastique ? La malade reçoit donc : CYT 180 mg du 15 au 19 août, RBD 180 mg du 19 au 21 août. La nouvelle antibiothérapie une transfusion de leucocytes, la chimiothérapie, permettent d'obtenir l'apyrexie pendant 4 jours. Le 22 août 1973, la reprise fébrile, deux jours après le début d'aplasie, entraine une nouvelle série d'hémocultures qui isolent une klebsielle pneumonia résistante à carbénicilline, sensible à gentamycine, colistine.

Au 5ème jour d'aplasie, alors que l'antibiothérapie était adaptée à la klebsielle, la malade décède brusquement d'une hémorragie cérébrale.

Observation n° 18

J... André, homme de 64 ans, entre le 9 février 1973 dans le service pour le traitement de première intention d'une leucémie aigüe lymphoblastique. A l'entrée, la numération sanguine montre 8 g % d'hémoglobine, 17000 leucocytes/mm^3 dont 1 % de polynucléaires neutrophiles et 83 % de lymphoblastes, 87 000 plaquettes/mm^3 la moëlle compte 97 % de blastes, PAS +.

La chimiothérapie est entreprise par Oncovin 1,5 mg le 19 février et le 26. Les deux premières injections associées au solupred provoquent une poussée blastique. Une troisième injection est faite le 1er mars, et le 3 mars, l'hyperleucocytose est réduite après deux exsanguino-transfusions. Le 27 février une fièvre était apparue avec un foyer infectieux pulmonaire et le malade reçoit comme antibiothérapie : gentamycine 240 mg/24 h, céphalotine 8 g/24 h pendant 4 jours, sans succès, l'antibiothérapie est modifiée pour gentamycine 240 mg/24 h, carbénicilline 30 g/24 h. Au 7ème jour de cette thérapeutique, le 8 mars, un entérobacter est isolé en hémoculture, résistant aux antibiotiques prescrits, ce jour le malade reçoit une dernière dose d'oncovin.

Avant que le résultat de l'antibiogramme soit connu, le malade décède dans un tableau de détresse respiratoire et de désordre métabolique : hypokaliémie à 1,5 mEq avec injection de lasilix.

Observation n° 24

R... Jean Claude, homme de 35 ans, entre dans le service le 3 septembre 1973 où le diagnostic de leucémie aigüe myéloblastique est établi : 57 % de myéloblastes sur le myélogramme, 9,7 g % d'hémoglobine, 39000 leucocytes/mm^3 dont 2 % de polynucléaires neutrophiles et 96 % de blastes.

Dès l'entrée, bien que le malade soit apyrétique, les bilans bactériologiques systématiques isolent deux klebsielles pneumoniae comme germe prédominant dans la gorge et au niveau de l'anus. Une association, colistine 6 M/24 h, gentamycine 180 mg/24 h, est prescrite pour stériliser les prélèvements avant le début de la chimiothérapie. Elle sera inefficace car les klebsielles vont persister, le malade devient fébrile le 19 septembre avec diarrhée et cystite sans qu'un germe soit isolé de la copoculture et des urines.
La chimiothérapie est entreprise : CYT 170 mg du 20 au 23 septembre
RBD 170 mg du 24 au 26 septembre.
A partir, du 23 septembre, le malade présente des troubles rénaux importants alors qu'il a reçu pendant 8 jours une association antibiotique gentamycine, colistine, remplacée par céphalotine, gentamycine pendant 2 jours puis carbénicilline gentamycine.
L'aplasie commence le 26 septembre, le malade est fébrile malgré l'antibiothérapie et deux transfusions de leucocytes, se plaint continuellement de douleurs à la miction alors que les examens cytobactériologiques des urines restent négatifs.

Le 28 septembre, une klebsielle pneumonia et un colibacille sont isolés en hémoculture. Ces deux germes sont résistants à gentamycine, céphalotine, carbénicilline. Mis à l'association apesporine, acide nalidixique 3 g/24 h I.V, le malade décède d'un choc infectieux 24 heures plus tard au 4ème jour de l'aplasie.

Observation n° 26

T... Raymonde, femme de 24 ans, entre le 23 août 1972 dans le service pour suivre le traitement de première intention d'une leucémie aigüe myéloblastique. A l'entrée la moëlle montre 86 % de myéloblastes et la numération 6 g % d'hémoglobine, 133 700 leucocytes/mm^3, dont 4 % de polynucléaires neutrophiles, 84 % de blastes, 119 000 plaquettes/mm^3.

La malade est fébrile, un pyocyanique est isolé en hémoculture, après deux jours de gentamycine 240 mg/24 h, colistine 3 M/24 h I.V., l'antibiothérapie est adoptée, colistine 6 M/24 h carbénicilline 30 g/24 h (un pyocyanique est également retrouvé dans les selles).
En même temps une exsanguino-transfusion est faite devant l'hyperleucocytose le 25 août, et la chimiothérapie est entreprise : CYT 160 mg du 25 au 26 août, 140 mg du 27 au 29 août, RBD 80 mg du 25 au 26 août, 160 mg du 27 au 28 août. L'aplasie médullaire commence le 28 août. Toujours fébrile, la malade reçoit 2 transfusions de globules blancs ; une petite période d'apyrexie est obtenue entre le 7ème et 11ème jour d'aplasie mais les prélèvements bactériologiques de la gorge, des plis inguinaux et la mise en culture du cathéter montre la persistance du pyocyanique et la présence d'une klebsielle. La malade est à nouveau fébrile, elle reçoit deux autres transfusions de leucocytes, un abcès axillaire se collecte. La klebsielle est alors retrouvée au niveau de l'abcès, du nez, des plis inguinaux, du vagin, de l'anus : elle est résistante à la carbénicilline, mais sensible à la céphalotine, gentamycine, colistine, sulfaméxazole trimithroprime.
La reprise médullaire s'amorce le 18 septembre avec 40 % de myéloblastes et 4 % de polynucléaires neutrophiles et une numération à 9 g % d'hémoglobine, 1 400 leucocytes/mm^3 dont 6 % de blastes et plaquettes inférieures à 10 000/mm^3. La malade devient apyrétique mais la klebsielle persiste au niveau de tous les orifices naturels, un abcès gingival apparaît. Une antibiothérapie colistine 6 M/j, gentamycine 240 mg/jest à nouveau prescrite.

.../

Au 38ème jour de son hospitalisation, alors que les prélèvements bactériologiques se sont stérilisés, la malade subit une 2ème cure de chimiothérapie : CYT 160 mg du 26 au 30 septembre RBD 160 mg du 1er au 3 octobre 1972. La malade devient à nouveau fébrile, l'aplasie médullaire commence. L'antibiothérapie est à nouveau modifiée pour gentamycine 240 mg, céphalotine 6 g, la colistine étant éliminée devant l'augmentation du taux d'urée sanguine, à distance de la lyse cellulaire. Un abcès périnéal contenant un pyocyanique apparaît rapidement.

EVOLUTION DEFAVORABLE

N° de dossiers	Foyer Germe	Antibiotiques associés	Délai entre la fièvre et carbénicilline	Durée du traitement	Temps de survie
2	H+ = pyocyanique F -	Gentamycine	7 jours	16 jours	22 jours
3	H+ = Klebsielle F+ = phlegmon amygdalien	Gentamycine	4 jours	24 jours	Plus d'un mois
9	H+ - streptocoque F+ = dent hémorroïde	Gentamycine	8 jours	10 jours	18 jours
11	H+ = klebsielle colibacille F = poumon	Gentamycine	4 jours	7 jours	11 jours
12	H - F = poumon	Colistine	7 jours	5 jours	16 jours
16	H+ = Klebsielle F = poumon	Colistine puis Gentamycine	11 jours	15 jours	28 jours
18	H+ = entérobacter F = poumon	Gentamycine	3 jours	8 jours	10 jours
24	H+ =- Cobacille klebsielle F = digestif	Gentamycine	5 jours	6 jours	11 jours
26	H - F+ klebsielle H+ = pyocyanique F+ = hémor-	Colistine Sulfaméthoxazole triméthoprime	2 jours 8 jours	9 jours 9 jours	38 jours

3.3. - RESULTATS D'ENSEMBLE ET DISCUSSION

3.31 - Aspects cliniques

Du tableau récapitulatif il ressort que cliniquement les foyers isolés représentent 40 % du 1er groupe et 10 % du 2ème groupe. Par contre, 77 % des malades du 2ème groupe sont porteurs d'une septicémie associée à un foyer contre 30 % du 1er groupe.
Les localisations :

	1er groupe	2ème groupe
Poumons	15 %	33 %
Anus	35 %	22 %
Bouche	10 %	33 %
Urine	25 %	33 %

Les malades du 2ème groupe sont porteurs de plusieurs foyers simultanés ou successifs alors que certains malades du 1er groupe restent indemns de foyers.
Les 2 groupes se partagent les infections de la zône anale ou péri-anale et des urines alors que le 2ème groupe supporte la majorité des infections pulmonaires et buccales (4, 16, 20, 25). 10 sur 17 septicémies observées ont guéri (58 %).

3.32 - Aspects bactériologiques

Dans la majorité des épisodes du 2ème groupe, les hémocultures n'isolent un germe que tardivement entre 6 et 25 jours après le début de l'épisode fébrile, alors que dans le 1er groupe est isolé dans la 1ère semaine la fièvre.

.../

Par ordre de fréquence les germes isolés sont :

		sensible à la carbénicilline	résistant à la carbénicilline
Pyocyanique	9	7	2
Klebsielle	8	0	8
Colibacille	7	5	2
Serratia	5	0	5
Protéus	5	3	2
Entérobacter	4	0	4
Entérocoque	2	2	0
Moraxella	1	0	1
Streptocoque	1	0	1
Total	42		

Les pyocyaniques sont généralement sensibles à la carbénicilline ainsi que les colibacilles. Par contre, les klebsielles, les serratia et les entérobacters étaients tous résistants.
Sur l'ensemble de 29 épisodes, 7 d'entre-eux montrent que le germe isolés à l'hémoculture était présent peu avant en simultanément dans un foyer ou dans les prélèvements bactériologiques systématiques. Les localisations périnéales et buccales prédominent sur sept germes en hémoculture, ils sont retrouvés 5 fois au niveau - périné - anus, 2 fois au niveau bouche gorge, 1 fois dans l'urine, 1 fois dans le liquide céphalo-rachidien (. 24).

3.33 - Aspects thérapeutiques

Le traitement par la carbénicilline mise en seconde association ou troisième a une durée d'une semaine dans le groupe (a) (sauf pour le sous groupe II où elle est en moyenne de 17 jours).

contre 9 jours dans le groupe b . Le délai entre l'apparition de la fièvre et la prise de carbéncilline est de 6 jours pour les 2 groupes. Cette étude est donc homogène quant à l'utilisation de la carbénicilline (8, -19-, 18, 23).

3.34 - Aspects pronostiques

On constate un succès sur le syndrome infectieux dans 20 cas sur 29.

Les malades les plus âgés sont dans le groupe (b) mais de façon non systématique.

Le pronostic de l'infection n'est pas plus sombre lors des rechutes hématologiques puisque les malades du groupe (a) sont plus souvent en rechute (40 %) que dans le groupe (b) (22 %).

Les traitements aplasiants ne sont pas différents. Dans les 2 groupes la profondeur de granulopénie est la même 600 globules blancs/mm^3. (5)

3.35 - Tolérance clinique du traitement par la carbénicilline.

Il est à noter deux fois une éruption érythémateuse au 5ème et 7ème jour du traitement dont l'une chez un malade ayant des antécédents d'allergie à l'ampicilline, pour cinq autres malades présentant une allergie cutanée à l'ampicilline, la carbénicilline a été très bien tolérée. Dans 1 cas, une élévation passagère des transaminases a été observée à 72 unités internationales. Il n'a pas été noté de perturbations de l'hémostase. Une hypokaliémie est constatée chez 6 malades, le chiffre le plus bas étant 1,5 mEq, chez les autres la kaliémie est restée dans les limites de la normale sauf dans un cas d'insuffisance rénale liée à l'association gentamycine, colimycine antérieure où la kaliémie est montée à 6,2 mEq/l et revenue à la normale sous carbénicilline. (13)

4 - CONCLUSION

Les infections graves, septicémies avec ou sans foyers, dans les leucémies aigües de l'adulte atteignent 45 % des malades dont 25 % meurent des conséquences de l'infection dès la première phase d'induction chimiothérapique.

L'infection est la cause principale de décès puisqu'elle représente 80 % des décès dont 53 % de septicémies, 43 % d'infections pulmonaires, et 4 % d'infections d'autre nature.

La fièvre, principale manifestation des épisodes infectieux, apparaît en général avant qu'un foyer soit détecté cliniquement ou bactériologiquement. La preuve de l'origine bactérienne de la fièvre n'est apportée que dan 70 % à 80 % des cas, mais une fièvre isolée peut disparaître sous antibiothérapie comme le montrent trois de nos observations.

Les germes responsables sont souvent isolés dans les hémocultures soit dans les foyers infectieux. Actuellement, depuis l'emploi des antibiotiques à large spectre, les germes gram positif comme le staphylocoque doré, le streptocoque sont rarement en cause. Par contre, ces antibiotiques ont permis, par sélection l'apparition d'infections à bacilles gram négatif comme les pyocyaniques, klebsielles, serratias et entérobacters, sans antibiothérapie spécifique ; à resistance multiple, sont responsables d'infections le plus souvent mortelles.

Etant donné la gravité du pronostic de ces infections, on a préconisé une antibiothérapie systématique, dès l'apparition de la fièvre, avant même l'identification des germes cause. Elle sera adaptée ensuite à l'antibiogramme des germes isolés. Notre étude porte sur des infections ayant résisté à une antibiothérapie

.../

large initiale et traitées ensuite par une antibiothérapie comprenant la carbénicilline.

Parmi les raisons d'échec de cette série figurent la prolongation de la durée d'aplasie, l'absence de rémission hématologique, sans doute l'âge avancé des malades et l'existence d'une localisation pulmonaire. Par contre, l'existence d'un foyer périnéal ne rend pas nécessairement le pronostic fatal.

La prévention des accidents infectieux au cours des aplasies thérapeutiques semble nécessaire : environnement stérile, décontamination intestinale, cutanée buccale, mais cette prévention n'augmente pas sensiblement le taux de la durée des rémissions dans les leucémies aigües.

Les antibiotiques gardent donc une place essentielle dans la thérapeutique des infections au cours des aplasies thérapeutiques. Des essais randomisés sur des grandes séries de malades devraient permettre de mieux codifier leur utilisation, les associations efficaces, la durée des traitements, sachant que les variations des flores et des résistances peuvent bousculer des données bien établies quelques années auparavant.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ARMSTRONG D.
Infectious complications in cancer patients treatment with chemical immunosuppressive agents.
Transplantation proccedings, september 1973, vol. V, n° 3.

2 - BENNETT J.E.
Diagnosis and therapy of systemic mycose in the immuno-suppressed host.
Transplantation proccedings, september 1973, vol. V, n° 3.

3 - BODEY G.P.
Patients isolation units for cancer
Patients treated with chemical immunosuppressive agents.
Transplantation proccedings, september 1973, vol. V, n° 3.

4 - BODEY P.G.
Causes of death in acute leukemia
JAMA, july, 12196.

5 - BODEY G.P., MONICA BUCKLEY, SATHE Y.S., FREIREICH E.
Quantitative relationships between circulating leukocytes and infectious in patients with acute leukemia.
Annals of internal medecin, february 1966, vol. 64, n° 2.

6 - BODEY G.P., GEHAN E.A., FREIREICH E.J., FREI E.
Protected environment prophylactic antibiotic program in the chimiotherapy of acute leukemia.
The American journal of the medical sciences, september 1971, Vol. 262, n° 3.

7 - BODEY G.P., LOFTS J., BOWEN E.
Protected environment for cancer patients
Arch. Intern. Med., july 1968, Vol. 122.

8 - BODEY G.P., RODRIGUEZ V. and LUCE J.K.
Carbenicillin therapy of gram negative bacilli infectious.
The American journal of the medical sciences, june 1969, Vol. 25

9 - BODEY G.P., RODRIGUEZ V., HORIKOSKI N., VALDICRESO M.
Diagnosis and management of infectious associated with immunosuppression.
Transplantation proccedings, september 1973, Vol. V, n° 3.

10 - DIETRICH M. FLIEDNER T.M.
Special approaches to managned of immunosuppression.
Transplantation proccedings, september 1973, Vol. V, n° 3.

11 - Protocol for an evaluative study of the protective effect of isolation systems and decontamination in patients with high susceptibility to infectious.
EORTC.

12 - FREI E.
Summary of informal discussion on clinica obstacles to the control of leukemia.
Cancer research, october 196

13 - Pyopen 691, Brunner Frich
Annals of internal medecin, may 1973, Vol. 78, n° 5.

14 - GREEN W.H., MOODY M., SCHIMIPFF M.S., YOUNG V.M., WIERNIK P.H.
Pseudomonas aeruginosa resistant to carbenicillin and gentamicin.
Annals of internal medecin 79, 1973.

15 - KLAINER A.S., BEISEL W.R.
Opportunistic infectious a review.
The American journal of the medical sciences.

16 - KLASTERKY J., DANEAU D., VERHEST A.
Causes of death in patients with cancer.

17 - KLASTERKY J., SWINGS G. and DANEAU D.
Antimicrobial activity of the carbenicillin/gentamicin
combination against gram negative bacilli.
Sciences : décember 1970, Vol. 260.

18 - KLASTERKY J., SWINGS G., VANDERBARRE C., WARTS D.,
DE MAERTELAER V.
Effectiveness of the carbenicillin cephalotin combination
against gram negative bacilli.
The American journal of the medical sciences, january 1973,
Vol. 265, n° 1.

19 - KLASTERKY J. and WARTS D.
Recent experience with bacteriema in patients presenting cancer.

20 - LEVINE A.S., SCHIMIPFF S.C., GRAW R.G., YOUNG R.C.
Hematologic malignancies and other marrow failure states :
progress in the managenment of complicating infectious.
Seminars in Hematology, april 1974, Vol. 11, n° 2.

21 - LEVINE A.S., SIEGEL S.E.
Protected environments and prophylactif antibiotics.
The new England journal of medecin, march 8, 1973, Vol 288, n°10.

22 - LOISEAU MAROLLEAU M.L.
Contribution à l'étude de l'infection au cours des leucémies aigües.
Path. Biologie 1970, Vol. 18, n° 21, 22, 975983.

23 - MIDDLEMAN E.L., WATANABE A., KAIZER H., BODEY G.P.
Antibiotic combinations for infectious in neutropenic patients.
Cancer, august 1972, Vol. 30.

24 - PREISLEY H.D., GOLDSTEIN I.M., MENDERSON E.S.
Gastro intestinal "sterilization" in the treatment of patients with acute leukemia.
Cancer, november 1970, Vol. 26, n° 5.

25 - SCHMIPFF S.C., YOUNG V.M., GREEN W.H., VERMEULEN G.D., MOODY M.R., WIERNIK P.H.
Origine of infectious in actue nonlympocytic leukemia.
Annals of internal medecin 77 : 707, 714, 1972.

26 - RYKNER G., FRANCONAL C., SCANIZZI M.R.
La flore bactérienne des aplasiques.
La nouvelle presse médicale 7 juillet 1973, 2, n° 27.

27 - YATES J.W. and JANUS F. HOLLAND
A controlled study of isolation and endrogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients.
Cancer, december 1973.